Aus dem Pathologischen Institut des allgemeinen Krankenhauses
Hamburg-Barmbeck
Vorstand: Prof. Dr. Siegfried Gräff

# Die Milz im Ablauf der Diphtherie

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität, Hamburg

vorgelegt von

**Wilhelm Klöne**
aus Witten

Hamburg 1939.

Graphische Anstalt von S. Manitius, Litzmannstadt, Ludendorffstr. 87

Aus dem Pathologischen Institut des allgemeinen Krankenhauses
Hamburg-Barmbeck
Vorstand: Prof. Dr. Siegfried Gräff

# Die Milz im Ablauf der Diphtherie

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität, Hamburg

vorgelegt von

**Wilhelm Klöne**
aus Witten

Hamburg 1939.

Graphische Anstalt von S. Manitius, Litzmannstadt, Ludendorffstr. 87

*1. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Gräff*
*2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Fahr*

*Gedruckt mit Genehmigung der*
*Medizinischen Fakultät*
*der Hansischen Universität.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

*Meiner Mutter*

*Ich möchte auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Gräff für die Überlassung der Fälle sowie für die steten Anregungen meinen herzlichsten Dank aussprechen.*

Bizzozero war der erste, der im Jahre 1876 die Veränderungen, welche die Milz bei der Diphtherieinfektion erfährt, beschrieb. Unter seinen 24 Fällen war sie meist von normaler Grösse und derber Konsistenz, nur in einigen Fällen vergrössert und weich. Auf dem Schnitt traten die Melpighischen Körperchen durch ihre helle Farbe und grosse Anzahl deutlich hervor .Mikroskopisch fand er in den Follikeln nekrotische Bezirke, sowie grosse Zellen mit einem Durchmesser von 12—30 μ, von runder bis ovaler Gestalt und hellem, wenig angefärbten Kern, welcher in der Peripherie der Zellen lag und ein deutliches Kernkörperchen zeigte. In ihrem Protoplasma enthielten diese Zellen Fettkörnchen, rote Blutkörperchen und gelbrotes körniges Pigment, sowie in wechselnder Menge (2—10 und mehr) Kerntrümmer von verschiedenster Grösse. Diese färbten sich stark mit Kernfarben an. Die Zellen selbst lagen meist herdweise angeordnet, bald mehr im Zentrum, bald in der Peripherie der Follikel, wechselten in ihrer Grösse, so dass sie einmal fast die Hälfte des Follikels einnahmen. Auch zwischen den normalen Elementen der Follikel begegnete er einzelnen derartigen Zellen. Diese Veränderungen waren im allgemeinen diffus innerhalb des Organs verbreitet, so dass oft nicht ein einziges Malpighisches Körperchen von ihnen verschont geblieben war.

Das Wesen dieses Vorganges sieht Bizzozero in einem nekrobiotischen Prozess, bei welchem die grossen Zellen sich der dabei entstandenen Kerntrümmer bemächtigen.

Diese Befunde wurden 1887 von Oertel bestätigt, welcher ferner noch kleine Hämorrhagien in den Follikeln sowie starke Anhäufung polymorphkerniger Leukocyten längs den Gabelungen der kleinen Arterien beobachtete.

Stilling (1886) fand in den Zentren der Follikel hellere Bezirke, welche sich aus Zellen epithelänlichen Charakters zusammensetzten. Diese polymorphen Zellen waren verschieden gross und zeigten ein homogenes Protoplasma, nur die Peripherie war unregelmässig gekörnt. In einigen dieser Zellen war Fett sowie braunes Pigment nachweisbar. Farbstoffe nahmen sie so gut wie nicht an. Auch diese Zellen waren oft herdweise angeordnet, oft bestand der ganze Follikel aus diesen

„epitheloiden" Zellen. Er hält sie für degenerierte Keimzentrenzellen, die, vielleicht durch toxische Einflüsse getroffen, nicht mehr zur Teilung gelangen und sich zurückbilden.

Ebenso wie die vorigen Autoren sah auch Barbacci Zell- und Kernzerfall sowie die phagocytierenden Zellen. Eine kleinzellige Infiltration und Oedem des Follikelgewebes sieht er mit als Ursache für die Vergrösserung der Follikel an. Unter seinen sechs Fällen fand er viermal feine Fibrinfäden an der Grenze zwischen Zentralraum und dem peripheren Abschnitt der Follikel. Die Wandungen mancher kleinen Gefässe beschreibt er als homogen und verdickt. Makroskopisch sah er des öfteren kleine Hämorrhagien unter der Kapsel.

Diese Befunde wurden sowohl von Waschkewitsch als auch, an Hand eines Materials von 181 Fällen, durch Councilman Mallory und Pearce bestätigt.

Bei diesen Arbeiten wurden lediglich die Veränderungen beschrieben, welche sich bei der Diphtherieinfektion nachweisen liessen, ohne dass man auf die Krankheitsdauer Rücksicht genommen hätte, beziehungsweise dass ein zeitlicher Zusammenhang als Grundlage für die erhobenen Befunde den Untersuchungen unterstellt wäre. Lediglich in den tierexperimentellen Studien wurde dieser Gesichtspunkt von Itami ausgewertet. Er injizierte Meerschweinchen Diphtherie-Toxin und fand bei acuter Intoxikation (48 Stunden p. inj.) vornehmlich Kerndegeneration, bei subacuter (2—9 Tage p. inj.) blasige Zellen und Phagocytose.

Der Zweck unserer Untersuchungen, zu der ich die Anregung Herrn Prof. Gräff verdanke, war nun zu untersuchen, ob sich in der Milz bei der Diphtherieinfektion am Menschen ein zeitlicher Ablauf, eine Aufeinanderfolge nachweisen lässt.

Unser Material von 43 Fällen ordneten wir nach der klinischen Krankheitsdauer, wobei sich folgendes Bild ergibt:

| Krankheitstag: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zahl der Fälle: | — | 5 | 3 | 5 | 1 | 2 | 4 | 3 | 2 | 1 | 6 |

| Krankheitstag: | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 21 | 40 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zahl der Fälle: | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | = 43 |

Wir verglichen nun sowohl die einzelnen Fälle desselben Krankheitstages miteinander, wie wir auch die Fälle der verschiedenen Tage zueinander in Beziehung setzten. Wir erhielten auf diese Weise eine Kurve, die den Ablauf der Infektion anzeigt.

Zu unseren Untersuchungen benutzten wir Gefrierschnitte, welche mit Haematoxylin-Eosin, Sudan, nach van Gieson, mit der M-Nadi-Oxydase Reaktion, Methylgrün-Pyronin, sowie nach der Berlinerblaureaktion gefärbt wurden.

Wir möchten zunächst das makroskopische Verhalten beschreiben, dann die einzelnen Krankheitstage in ihrem histologischen Bild.

Bizzozero, Barbacci, Lubarsch, Chiari u. a. fanden die Milz normal gross oder nur leicht vergrössert, von fester Konsistenz und deutlichem Hervortreten der Follikel. Kaufmann spricht von einer geringgradigen Schwellung. Als meist vergrössert und von matschiger, bröckeliger Beschaffenheit beschreibt sie dagegen Meyer, wie sie auch Oertel oft vergrössert fand. Jakobs gibt eine Gewichtszunahme um etwa 25 Prozent an, bedingt durch vermehrte Blutfülle.

In unseren Fällen war sie meist fest, nie weich-zerfliesslich, normal gross oder nur wenig vergrössert. Auf der Schnittfläche traten die Follikel durch ihre Grösse deutlich hervor. Unsere Milzgewichte lagen nur wenig oberhalb der von Lubarsch und Hellmann angegebenen Normalgewichte. Es ist hierbei zu beachten, dass es sich bei unseren Fällen ausschliesslich um Kinder bis zum 14. Lebensjahr handelte, bei denen die lymphatischen Apparate stärker als beim Erwachsenen in Erscheinung treten.

Die folgenden Krankheitstage beziehen sich auf das Auftreten der klinischen Krankheitsmanifestation.

### Erster Krankheitstag.

Vom ersten Krankheitstag stand uns kein Fall zur Verfügung.

### Zweiter Krankheitstag.

Fünf Fälle.

Die Follikel sind gross, zellreich, in den meisten Fällen scharf gegen die Pulpa abgegrenzt, in einem Fall dagegen sind die Grenzen etwas unscharf. Zwischen den lymphatischen Elementen der Follikel finden sich blasser gefärbte Zellen mit rundlich bis ovalem, oft aber auch unregelmässig gestaltetem Kern. Die Kernmembran ist dick, das Chromatin liegt teils zu einzelnen Schollen zusammengeballt an der Membran teils in feinen Fäden im Innern. Sie enthalten einen, auch mehrere Nucleoli. Besonders reichlich treten diese Elemente in den Bezirken auf, in welchen sich nekrotische Prozesse abspielen. — Wir fanden in allen fünf Fällen Nekrobiose in den Malpighischen Körperchen. Diese Bezirke wechseln in ihrer Grösse, Gestalt als auch in

ihrer Lagerung im Follikel. Während wir in einem Falle nur sehr wenige kleine Herde finden, zeigen die anderen zahlreichere und grössere. Meist sind sie in der Peripherie der Follikel gelagert, seltener zentral. Ihre Grösse schwankt, meist nehmen sie nur einen Bruchteil des Follikels ein, selten ist aber auch einmal der ganze Follikel betroffen. Gegen das sie umgebende normale lymphatische Gewebe sind sie meist unscharf abgegrenzt. In diesen Herden findet man mit Kernfarben intensiv angefärbte Kerntrümmer, die von grösseren Bröckeln — teilweise erst beginnender Zerfall mit starker Chomatinanhäufung an der Kernmembran, so dass halbringförmige bis ringförmige Figuren entstehen — bis zu kleinsten Zelltrümmern variieren. Das Protoplasma ist verwaschen, keine Zellgrenzen sind mehr zu erkennen, es färbt sich schmutzig an. Bei Anstellung der Oxydase-Reaktion findet man eine starke, diffuse, leukocytäre Zellanhäufung in der Milzpulpa, die in der Zone um die Follikel, der Knötchenrandzone, besonders dicht ist, so dass diese von leukocytären Wällen förmlich eingescheidet sind. In den Follikeln selbst sieht man ebenfalls Leukocyten, unregelmässig, in den verschiedenen Follikeln verschieden stark, jedoch nie so dicht wie in der Pulpa.

Der Grad der Blutfülle der Pulpa wechselt in den einzelnen Fällen. Während in zwei Fällen der Blutgehalt nur mässig ist, zeigen die anderen eine starke Hyperaemie, welche sich besonders stark in der Knötchenrandzone auswirkt. Die Pulpa ist in allen Fällen zellreich; Die Milzsinus treten nicht deutlich hervor. Bei der Fettfärbung bemerkt man in einzelnen Nekroseherden feinsttropfiges Fett.

### Dritter Krankheitstag.

Drei Fälle.

Auch hier sind die Follikel mittelgross bis gross und sehr zellreich. In fast allen findet man die oben beschriebenen Nekroseherdchen, teilweise in grosser Ausdehnung. In einem Fall treten nun in diesen Herden grosse Zellen auf, zehn bis fünfzehnmal so gross als Lymphocyten. Der Kern ist blass gefärbt, mit feinem Chromatingerüst und einem Nucleolus, welcher peripher liegt. Im Protoplasma dieser Zellen findet man in wechselnder Menge stark angefärbte Kerntrümmer. Die Pulpa ist sehr blutreich, besonders stark ist die Hyperaemie in der Knötchenrandzone. Die Sinus sind mittelweit, blutgefüllt. Vereinzelt eosinophile Leukocyten in der Pulpa. Bei der Fettfärbung treten in den nekrotischen Bezirken einzelne, mit Fett beladene Zellen hervor.

### Vierter Krankheitstag.

Fünf Fälle.

Die Follikel sind mittelgross bis gross. Sie zeigen wieder nekrobiotische Bezirke, in welchen man nun die von Bizzozero beschriebenen grossen phagocytierenden Zellen häufiger antrifft. Während in einzelnen Malpighischen Körperchen die Aufnahme der Zelltrümmer erst zum kleinen Teil gediehen ist, so dass man noch reichlich freie Zelltrümmer findet, ist in anderen die Aufnahme schon soweit erfolgt, dass man nur noch die mit Kerntrümmern beladenen Zellen findet. Die hyperämische Pulpa zeigt einen starken Zellreichtum. Die Sinus sind mittelweit; die Kerne der Sinusendothelien liegen an einzelnen Stellen dicht nebeneinander und springen weit gegen das Lumen der Sinus vor. Der Leukocytenreichtum entspricht den Befunden vom zweiten und dritten Tag. In zwei Fällen sind die Follikelarterien deutlich homogen aufgequollen. Bei Fettfärbung zeigt ein Fall in den nekrotischen Herden feintropfiges Fett, teils in den phagocytierenden Zellen, aber auch in solchen, in denen keine Zelltrümmer nachweisbar sind.

### Fünfter Krankheitstag.

Ein Fall.

Grosse zellreiche Follikel, welche gegen die Pulpa scharf abgesetzt sind. In fast allen sind zum Teil sehr ausgedehnte Nekrobiosen. Phagocytierende Zellen sind nur spärlich vorhanden, so dass der Zellendetritus völlig unregelmässig in den Herden liegt. Die Pulpa ist wieder stark bluthaltig, die Sinus treten nicht besonders deutlich hervor.

### Sechster Krankheitstag.

Zwei Fälle.

In dem einen Fall sind die Follikel mittelgross, gegen die Pulpa scharf begrenzt. In den meisten finden sich nekrotische Herde, die in der Grösse wechseln, oft bis zu zwei Drittel des Malpighischen Körperchens betragen. Überall sind in den Zerfallsherden phagocytierende, mit Zelltrümmern beladene Zellen, zum Teil so reichlich, dass nur noch wenig freier Detritus vorhanden ist. Ausserhalb der nekrobiotischen Herde lassen sich die phagocytierenden Zellen nicht nachweisen. Vereinzelt Kernteilungsfiguren in der stark hyperämischen Pulpa. Auch die mittelweiten Sinus sind stark blutgefüllt, die Kerne ihrer Endothelien stehen stellenweise sehr dicht. Bei dem anderen Fall sind die grossen Follikel unscharf gegen die Pulpa begrenzt. In

vielen sieht man hellere Bezirke, in welchen grosse „epitheloide" Zellen mit blass gefärbten, chromatinarmen Kernen liegen. Diese Herde sind rundlich, erreichen verschiedene Grössen und sind gegen das sie umgebende normale lymphatische Follikelgewebe unscharf begrenzt. Während man nun in den meisten Malpighischen Körperchen nur diese Reticulumzellen findet, sind in einigen wenigen daneben noch kerntrümmerbeladene Zellen nachzuweisen. In vielen dieser „epitheloiden Zellherde" liegt feintropfiges Fett. Die Knötchenrandzonen sind stark leukocytenhaltig.

**Siebenter Krankheitstag.**

Vier Fälle.

Die mittelgrossen Follikel sind meist unscharf gegen die Pulpa begrenzt. In fast allen begegnet man typischen Nekrosen. Die Aufnahme der Zelltrümmer ist verschieden weit vorgeschritten; teilweise sieht man nur noch wenig freie Zelltrümmer. An manchen Stellen treten helle „epitheloide" Zellen, gut kenntlich an dem blassgefärbten, chromatinarmen und unregelmässig gestalteten Kern, deutlich hervor. Sie sind oft zu mehr oder weniger grossen Herden vereinigt, in deren Peripherie dann die phagocytierenden Zellen liegen. Die Reticulumfasern sind in diesen Bezirken oft deutlich aufgequollen. Manchmal sind die Herde durch einen Zwischenraum von dem übrigen lymphatischen Follikelgewebe geschieden. Die Pulpa ist wiederum sehr blutreich. Sowohl in den phagocytierenden als auch in den epitheloiden Zellen stellenweise Fett.

**Achter Krankheitstag.**

Drei Fälle.

Typische Herde von „epitheloiden" Zellen findet man in den meisten der scharf begrenzten Follikel. Phagocytierende Zellen sind dagegen recht spärlich, nur in den Randpartien dieser Bezirke findet man sie dann und wann. Die hellen „epitheloiden" Zentren stehen durchaus im Vordergrund. In vielen sieht man feintropfiges Fett. Einzelne Follikelarterien sind homogen aufgequollen. Die stark bluthaltige Pulpa zeigt weite Sinus.

**Neunter Krankheitstag.**

Zwei Fälle.

Die Follikel sind klein und unscharf gegen die Pulpa begrenzt. In vielen findet man Zellherde epithelähnlichen Aussehens, die meist

in der Peripherie der Malpighischen Körperchen gelagert sind. In ihren Randpartien trifft man ganz vereinzelt auf phagocytierende, kerntrümmerhaltige Zellen. Die „epitheloiden" Zellen enthalten stellenweise Fett. Wenige, vorwiegend in der Knötchenrandzone gelagerte Leukocyten. Die Pulpa ist sehr blutreich, die Sinus weit, meist leer; ihre Endothelkerne stehen teilweise dicht und springen weit gegen das Lumen der Sinus vor.

### Zehnter Krankheitstag.

Ein Fall.

Mittelgrosse bis grosse Malpighische Körperchen, unregelmässig, unscharf gegen die Pulpa abgesetzt. Einzelne Follikel enthalten kleine unregelmässige „epitheloide" Zellherde, oft mit Haemorrhagien. Phagocytierende Zellen sind nicht vorhanden. Mittlerer Leukocytenreichtum, Lagerung vornehmlich in der Knötchenrandzone, gering in den Follikeln selbst und in der Pulpa. Diese ist sehr blutreich; die Sinus sind weit, teils blutgefüllt, teils leer. An manchen Stellen dichte Lagerung der Sinusendothelkerne.

### Elfter Krankheitstag.

Sechs Fälle.

Die unscharf gegen die Pulpa abgegrenzten Follikel sind klein bis mittelgross. Durch Zellschwund in ihrer Peripherie tritt das reticuläre Randnetz in Gestalt mehrreihiger Lagen langgestreckter Zellen deutlich hervor. Die Reticulumfasern sind dabei teilweise aufgequollen, so dass sie breit und plump erscheinen. Die lymphatischen Zellen liegen in den zentralen Partien der Follikel meist dicht, in einzelnen Fällen sind sie auch aufgelockert. In den meisten finden sich „epitheloide Zentren", beziehungsweise peripher gelagerte „epitheloide" Zellherde; sie sind meist klein und unscharf gegen das normale Follikelgewebe begrenzt. Innerhalb der Herde begegnet man öfters kleinen Hämorrhagien, bei Fettfärbung geben sie oft positive Reaktion. Die Wand der den Follikel durchbohrenden Arterie ist in manchen Fällen deutlich homogen aufgequollen und enthält in einem Falle Fett. Die Pulpa ist sehr blutreich; die Sinus weit, ihre Endothelkerne stehen oft dicht, überlagern einander und springen weit gegen das Lumen vor.

### Zwölfter Krankheitstag.

Zwei Fälle.

Die Follikel sind mittelgross, ihre Grenzen gegen die Pulpa verwaschen. Während der zentrale Anteil der Follikel eine dichte Lagerung

der lymphatischen Elemente zeigt, ist der periphere Anteil zellarm. Einzelne Follikel enthalten kleine, unregelmässige „epitheloide" Zellherde, die oft fettführende Zellen aufweisen. Einige Arteriae perforantes sind deutlich homogen aufgequollen und enthalten feinsttropfiges Fett. Die Pulpa ist blutreich, die Sinus mittelweit mit teilweiser dichter Kernstellung.

### Dreizehnter Krankheitstag.

Ein Fall.

Auch hier sind die Follikel wieder, wie in den vorigen Tagen, klein und unscharf begrenzt. In ihrer Peripherie, aber auch in der Randzone um die Follikelarterie tritt das reticuläre Gewebe, oft in grosser Ausdehnung, hervor. Das ganze Bild wird beherrscht von dem Schwund der lymphatischen Elemente. Phagocytierende Zellen sind, wie auch schon in den vorigen Tagen, nicht mehr nachweisbar. Einzelne Follikelarterien sind homogen aufgequollen. Der Leukocytengehalt ist gering und beschränkt sich vorwiegend auf die Knötchenrandzone. Die Pulpa ist blutreich, die Sinus weit mit dichter Lagerung ihrer Kerne.

### Vierzehnter Krankheitstag.

Zwei Fälle.

Kleine bis mittelgrosse Follikel, die gegen die Pulpa unscharf begrenzt sind. In den Randpartien der Follikel tritt das Reticulumnetz wieder deutlich hervor. Teilweise sind die Reticulumfasern aufgequollen und verbreitet. Vereinzelt fettführende Zellen in den Malpighischen Körperchen. Geringer Leukocytengehalt. Blutreiche Pulpa mit weiten Sinus.

### Fünfzehnter Krankheitstag.

Ein Fall.

Die Follikel sind mittelgross und unscharf gegen die sie umgebende Pulpa begrenzt. Während sie in ihrer Peripherie so zellarm sind, dass das Randreticulum teilweise in grosser Ausdehnung frei liegt, sind sie in ihren zentralen Bezirken reicher an lymphatischen Zellen. In manchen Follikeln unregelmässige Herde epitheloider Zellen. Einzelne Follikelarterien sind homogen aufgequollen und enthalten feintropfiges Fett in ihrer Wandung. Ebenfalls geben einige epitheloide Zellen positive Fettreaktion. Die Pulpa ist blutreich, die Sinus weit. Mässiger Leukocytenreichtum, vorwiegend in der Knötchenrandzone gelagert.

### Sechzehnter Krankheitstag.

Ein Fall.

Die kleinen Follikel sind zahlreich und unscharf gegen die Pulpa begrenzt. In vielen finden sich typisch epitheloide Zellherde, manchmal mit kleinen Haemorrhagien. Mässig Leukocyten, hier und da etwas dicht. Die Pulpa ist stark bluthaltig, besonders schön zu erkennen in der Knötchenrandzone. Die Sinus sind weit, stark blutgefüllt. Homogene Aufquellung einzelner Follikelarterien.

### Siebzehnter Krankheitstag.

Zwei Fälle.

In dem einen Fall sind die Follikel mittelgross nud unscharf begrenzt. In vielen sind die oben beschriebenen „epitheloiden" Zentren nachweisbar, in welchen hier und da auch noch wenig freie Zelltrümmer vorkommen. Einzelne Follikelarterien sind homogen aufgequollen. Die Pulpa ist blutreich; die Sinus mittelweit mit teilweiser dichter Lagerung ihrer Endothelkerne. Ziemlich reichliche diffuse Durchsetzung des Gewebes mit leukocytären Zellen. Der zweite Fall zeigt ebenfalls unscharf begrenzte Follikel. Sie enthalten zum Teil epitheloide Zentren. Kerntrümmer, sowohl frei als auch von Zellen phagocytiert, sind hier nicht nachweisbar. Wenige fetthaltige epitheloide Zellen. Die Reticulumfasern sind oft verbreitert. Die Sinus mittelweit, stark blutgefüllt. Dichte Lagerung ihrer Kerne. Einzelne Follikelarterien sind aufgequollen.

### Einundzwanzigster Krankheitstag.

Ein Fall.

Die mittelgrossen, unscharf gegen die Pulpa abgesetzten Follikel enthalten teilweise epitheloide Zellherde, oft zentral in den Follikeln gelagert, in welchen das Reticulum deutlich hervortritt. In anderen herrscht wieder der Schwund der lymphatischen Zellen vor: die Reticulummaschen sind fast völlig von Lymphocyten entblösst. Wenige, vorwiegend in der Peripherie der Follikel gelagerte Leukocyten. Die Pulpa ist sehr blutreich, besonders deutlich in der Knötchenrandzone. Die Sinus sind weit, blutgefüllt. Einzelne Follikelarterien sind homogen aufgequollen.

### Vierzigster Krankheitstag.

Ein Fall.

Die Malpighischen Körperchen sind sehr zellreich und unscharf gegen die Pulpa abgegrenzt. In wenigen finden sich zentral gelagerte,

unregelmässig gegen das übrige lymphatische Follikelgewebe begrenzte epitheloide Zellherde, in denen ganz vereinzelt fetthaltige Zellen liegen. Auch in den etwas aufgequollenen Follikelarterien findet man feintropfiges Fett. Die Pulpa ist sehr blut- und zellreich; die Sinus sind mittelweit mit dichter Kernstellung.

Wie wir oben sahen, sind die histologischen Veränderungen, die die Milz im Ablauf der Diphtherieinfektion erfährt, mannigfacher Natur. Es muss hier betont werden, dass all diese Prozesse nicht spezifisch, nicht pathognomonisch, wie Lubarsch sich ausdrückt, für die Diphtherie sind. Man findet sie vielmehr auch bei anderen Infektionskrankheiten, auch bei Vergiftungen (Ricin), bei Verbrennungen, jedoch hier lange nicht so konstant. All diesen Prozessen ist gemeinsem die toxische Komponente, seien es nun Bakterientoxine oder etwa giftige Eiweissspaltprodukte, die bei der Verbrennung entstehen.

Die Hauptveränderungen lokalisieren sich an den Follikeln. Diese sind, wie schon makroskopisch deutlich, vergrössert. Dementsprechend fällt auch im histologischen Schnitt ihre Grösse und ihr Zellreichtum auf. Innerhalb einer gewissen Krankheitsphase konnten wir nun regelmässig eine Nekrobiose, die sich in den Keimzentren abspielt, nachweisen. Sie erreicht ihren Höhepunkt um den dritten Krankheitstag, zu dieser Zeit sind kaum noch unveränderte normale Keimzentren zu finden Ursächlich wird von den meisten Autoren, auch durch Tierversuche belegt, die Einwirkung des Diphtherie-Toxins verantwortlich gemacht, welches eine starke Affinität zu den lymphatischen Geweben haben soll. Diese Nekrobiose beginnt nach Waschkewitsch mit Degenerationserscheinungen von seiten der Zellkerne: Ansammlung des Chromatins an der Kernmembran, Verlust des Kernsaftes, Zerfall des Kerns. Die stark angefärbten Kerntrümmer liegen dann völlig unregelmässig in den Nekroseherdchen, diese sind oft, Barbacci nimmt an, dass es sich hier um ein Oedem handele, von dem übrigen normalen lymphatischen Follikelgewebe geschieden. Im weiteren Verlauf treten nun die, von Bizzozero zuerst beschriebenen, grossen phagocytierenden Zellen auf, bemächtigen sich der Zelltrümmer, wobei je nach der Zeit wie auch nach der Grösse der Nekrose die Aufnahme verschieden schnell vonstatten geht. Gegen den sechsten bis siebenten Tag waren in unseren Fällen fast alle Kerntrümmer aufgenommen, nur noch wenig Detritus war frei nachweisbar. Während nun in diesen frühen Krankheitstagen die Nekrose und Phagocytose das Bild völlig beherrschen, treten sie mit zunehmender Krankheitsdauer immer mehr in den Hintergrund. Am neunten Krankheitstag findet man die phagocytierenden Zellen nur noch vereinzelt, wo sie dann als einzige Reste von

der ehemals hier stattgehabten Nekrose zeugen. In diesem Zusammenhang ist wohl verständlich, wenn Barbacci schreibt, dass man diesen phagocytierenden Zellen nicht oft begegne; es kommt auf den Zeitpunkt der Untersuchung an, vom dritten bis neunten Krankheitstag konnten wir sie immer nachweisen. Ausserhalb der Follikel, in der Pulpa, sahen wir sie äusserst selten. Ob sie in das strömende Blut gelangen, oder, was uns wahrscheinlicher ist, die Zelltrümmer an Ort und Stelle auflösen und sich dann rückbilden, ist schwer zu entscheiden. Ihrer Natur nach sind sie zweifellos dem reticulären Gewebe zugehörig, wie sich schon aus ihren Leistungen, eben der Phagocytose ergibt. Histologisch fanden wir allerdings keine direkten Übergänge zu fixen Reticulumzellen.

Vom fünften Krankheitstag an begegneten wir den „epitheloiden" Zellen Stillings, welche, meist herdförmig gelagert, die sogenannten „epitheloiden Zentren" bilden. Sie entwickeln sich innerhalb der nekrotischen Herde, gewinnen immer grössere Ausdehnung und sind in den späteren Stadien vorherrschend. Zwischen ihnen, den phagocytierenden Zellen und dem Milzreticulum bestehen wohl enge gewebsverwandtschaftlichen Beziehungen.

Am fünften, sechsten und siebenten Tag fanden wir alle drei Prozesse nebeneinander: nur noch wenig freie Kerntrümmer lagen in den nekrobiotischen Herden, die meisten waren von phagocytierenden Zellen aufgenommen, dazwischen dann mehr oder weniger reichlich die „epitheloiden" Zellen. Mit fortschreitender Krankheitsdauer schwanden nun die phagocytierenden Zellen ganz, sodass die sich ehemals abgespielte Nekrose in nichts mehr nachweisbar war. Wir finden somit eine völlige Übereinstimmung mit den von Itami gefundenen tierexperimentellen Ergebnissen. Wenn nun Haranghy annimmt, dass bei dominierender Toxikose sich Nekrosen, bei geringgradiger dagegen sich epitheloide Zentren bilden, so möchten wir dem nicht zustimmen. Das Primäre ist immer die Nekrose, es liessen sich, allerdings nur in einem gewissen Zeitraum, immer Vorgänge nachweisen, die teils mittelbar, teils unmittelbar mit der Nekrose zusammenhingen. Es kommt hier eben, wie wir oben schon betont haben, darauf an, an welchem Zeitpunkt untersucht wird: ob die nekrotischen Elemente schon durch Phagocyten eliminiert sind und sich epitheloide Herde gebildet haben, oder aber, ob die Nekrose noch in ihrer ganzen Ausdehnung besteht.

Wie gesagt beherrschen die, aus grossen blassen Zellen bestehenden „epitheloiden Zentren" das Bild vom zehnten Krankheitstage an. Wir fanden sie, allerdings in verschieden grosser Ausdehnung, bis

zum vierzigsten Krankheitstag; dabei können sie, wie dies von Groll und Krampf beschrieben ist, in die sogenannten hyalinen Zentren übergehen. Diese sind kernarm und bestehen aus dicht zusammenliegenden, unregelmässig gestalteten und verbreiterten Reticulumfasern, die sich nach van Gieson rot färben. Wir sahen sie vereinzelt jenseits des zehnten Krankheitstages.

Die epitheloiden Zellen werden von Waschkewitsch von den Lymphocyten ageleitet. Ebenso will auch Itami Übergänge beobachtet haben, die zu den Lymphocyten hinweisen; er meint aber auch, dass das Endothel als Ursprung in Betracht käme. Stilling hält sie für degenerierte Keimzentrenzellen, während die meisten Autoren sie als Reticulumabkömmlinge ansprechen. Diese Ansicht dürfte, da sie ja speichern, wohl begründet sein.

Während nun die lymphatischen Zellen der Malpighischen Körperchen in den ersten Krankheitstagen eine dichte Lagerung zeigen und sehr zahlreich vorhanden sind, nimmt im weiteren Krankheitsverlauf, etwa vom zehnten Tage an, der Zellgehalt ab. Sie liegen nicht mehr so dicht, die Follikel sind aufgelockert. Beronders deutlich tritt der Zellschwund in den Randpartien hervor; dort liegt das Reticulum, oft in grosser Ausdehnung, fast völlig entblösst von Lymphocyten frei zu Tage. Die sonst scharfe Abgrenzung gegen die Pulpa wird verwischt, unscharf. Es mag sich hier um eine Mobilisation und Abtransport der Lymphocyten in die Blutbahn handeln, wie andererseits auch ihre Neubildung gehemmt sein kann.

Fett konnten wir oft nachweisen. Entsprechend den Untersuchungen Poscharisky s war es hauptsächlich in den Follikeln gelagert. Wir fanden es sowohl zwischen den Zelltrümmern als auch in den phagocytierenden und epitheloiden Zellen. Besonders in der Umgebung der nekrobiotischen Herde sahen wir es reichlich. Müller hat darauf zuerst hingewiesen. In den epitheloiden Zentren war der Fettgehalt ungleich geringer, meist nur ganz vereinzelt hier und da feintropfiges Fett. Ob es sich hier vielleicht um ältere, in der Rückbildung begriffene phagocytierende Zellen handelt ist schwer zu entscheiden. Die Möglichkeit besteht aber. Ob Fett auch frei, nicht an Zellen gebunden vorkommt, wie dies Poscharisky annimmt, wagen wir nicht zu entscheiden. Die Abgrenzung der reticulären Zellen ist oft nicht sicher zu verfolgen, sodass es auch in diesen liegen kann. Gelegentlich fanden wir auch in der Pulpa fettbeladene Zellen.

Auf eine Verdickung und Homogenisierung der Follikelarterien, wie dies von Barbacci beschrieben ist, trafen wir meist jenseits des

zehnten Krankheitstages. In einzelnen Arterienwänden sahen wir auch Verfettung.

Der Leukocytengehalt ist in den ersten acht Tagen sehr stark. Bei Präparaten, die nach der Oxydase-Reaktion behandelt sind, sind die Follikel, da die Leukocyten besonders reichlich in der Knötchenrandzone liegen, von breiten Wällen förmlich umscheidet. Auch die Pulpa zeigt eine starke, meist diffuse Durchsetzung. In den Follikeln selbst findet man sie nur vereinzelt. Mit fortlaufender Krankheitsdauer schwindet der Leukocytengehalt immer mehr, sodass er sich in späteren Stadien fast nur noch auf die Knötchenrandzone beschränkt.

Der Blutgehalt der Pulpa, der sich besonders in der Randzone um die Follikel am deutlichsten zeigt, erfährt grosse Schwankungen, die nicht der Krankheitsdauer oder sonstigen Veränderungen in irgendeiner Weise parallel laufen. Die Entscheidung, ob es sich um aktive oder passive Hyperaemie, wie etwa durch Herzinsuffizienz, handelt, ist in ausgebildeten Fällen kaum zu treffen. Ab und an beobachteten wir in der Pulpa förmliche Blutseen mit Auseinanderdrängung des Parenchyms. in den Follikeln sahen wir gelegentlich kleine Blutungen.

Auch die Weite der Milzsinus schwankt, ohne dass eine zeitliche Beziehung aufzufinden wäre. Im allgemeinen waren in den späteren Krankheitsstadien die Sinus weiter und zeigten eine dichtere Lagerung ihrer Endothelkerne als in frischeren Fällen.

Gelegentlich fanden wir in der Pulpa Zellen, die positive Eisenreaktion gaben.

## Zusammenfassung.

1) Die histologischen Veränderungen der Milz bei der Diphtherieinfektion sind: Nekrose der Keimzentrenzellen, Phagocytose, Auftreten epitheloider Zellen, meist herdförmig gelagert. Peripherer Lymphocytenschwund der Follikel, Aufquellungen des reticulären Netzwerkes; Verfettungen, homogene Aufquellung und Verfettung der Follikelarterien.

2) Zeitliche Aufeinanderfolge: Vom 2.—7. Krankheitstage fanden sich regelmässig Nekrosen in den Keimzentren der Follikel. Eine Aufnahme der Kerntrümmer durch phagocytierende Zellen erfolgte vom 3.—9. Krankheitstag. Während dieser Zeit treten epitheloide Zellen auf, die, zu Herden vereinigt, die epitheloiden Zentren bilden. Diese sind besonders deutlich vom 6. Krankheitstage an; Schwund der lymphatischen Follikelzellen vom 10. Krankheitstage an. Ebenfalls fand sich eine homogene Aufquellung mit teilweiser Verfettung der Follikelarterien jenseits des 10. Krankheitstages.

## Literatur.


1. Aschoff L. Das reticulo-endotheliale System. Erg. inn. Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 26, S. 1 (1924).
2. Barbacci. Über die feineren histol. Alterationen der Milz, der Lymphdrüsen und der Leber bei der Diphtherieinfektion. Zbl. f. path. Anat. Bd. 7, S. 321 (1896).
3. Bizzozero. Beiträge zur path. Anatomie der Diphtheritis. Med. Jahrbücher d. Ges. d. Ärzte Wien. S. 207 (1876).
4. Bokay J. v. Die Diphtherie seit Bretonneau. Erg. inn. Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 42, S. 463 (1932).
5. Borger. Chem. Untersuchuugen zur Frage der infektiösen Milzschwellung, Beitr. path. Anat. Bd. 83, S. 51 (1929).
6. Bormann F. v. Zur Frage der Aetiologie der sogenannten „malignen" (invasiven) Diphtherie. Erg. inn. Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 45, S. 433 (1933).
7. Boyd W. A text-book of pathology. S. 819. Lea and Febiger, Philadelphia (1938).
8. Chiari H. in: Die Diphtherie. (Kurzgefasstes Handbuch) herausg. v. F. Hamburger. S. 69. Urban und Schwarzenberg (1937).
9. Councilman, Mallory and Pearce. Journ. Boston med. sc. V. (1900) zit. nach Itami.
10. Eppinger. Die Milz als Stoffwechselorgan. Zbl. f. path. Anat. Bd. 31, S. 554 (1920/21).
11. Feer E. Diphtherie in: Lehrbuch der Kinderheilkunde Herausg. v. Feer. S. 596. 10. Aufl. Gustav Fischer (1937).
12. Fischer W. Die Milz in Lehrbuch der spez. path. Anat. herausg. v. Aschoff. S. 130, 8. Aufl. Gustav Fischer (1936).
13. Göppert. Diphtherie in Hdb. d. inn. Med. herausg. v. Bergmann u. Staehelin. 2. Aufl. (1925).
14. Groll und Krampf. Involutionsvorgänge an den Milzfollikeln. Zbl. f. path. Anat. Bd. 31, S. 145 (1920).

15. Haranghy L. Deutung d. Veränderungen d. Milz auf Grund d. Milzveränderungen nach d. Rizinvergiftung. Zbl. f. path. Anat. Bd. 60, Heft. 5.

16. Hartmann A. Die Milz in Hdb. d. mik. Anat. d. Menschen, herausg. v. v. Möllendorf. Bd. VI, Teil 1, S. 397.

17. Hellmann. Milzgewichte in Rössle und Roulet. Mass und Zahl in d. Pathologie. S. 48.

18. Hellmann T. und White. Das Verhalten des lymph. Gewebes während eines Immunisierungsprozesses (Paraty. B.) Virchows Arch. Bd. 278, S. 221 (1930).

19. Hueck. Die norm. menschl. Milz als Blutbehälter. Verh. d. deutsch. path. Ges. 23. Tagg. Wiesbaden. S. 33 (1928).

20. Huebschmann. Das Verhalten der Plasmazellen in d. Milz bei inf. Prozessen. Verh. d. deutsch. path. Ges. 16. Tagg. S. 110. (1913).

21. Itami S. Über die Herkunft d. blasigen Zellen in Milzknötchen. Virchows Arch. Bd. 197, S. 291 (1909).

22. Jakobs H. Über d. norm. Gewicht d. Milz im Kindesalter u. über seine Beeinflussung d. Infektionskrkht. Ref. i. Zbl. f. path. Anat. Bd. 63, S. 11.

23. Jawein. Ursachen d. acuten Milztumors. Virchows Arch. Bd. 161. S. 461 (1900).

24. Katsunuma. Intrazell. Oxydation u. Indophenolblausynthese. Milz. S. 85. Gustav Fischer (1924).

25. Kaufmann. Milz. Lehrbuch d. spez. path. Anat. Bd. 1, S. 214. Walter de Gruyter (1931).

26. Krause P. Diphtherie in Hdb. d. inn. Med. Herausg. v. Mohr u. Staehelin. Bd. 1, S. 258 (1911).

27. Lubarsch. Milz in Henke-Lubarsch. Hdb. d. spez. path. Anat. Bd. 1, Teil 2, S. 552.

28. Mallory F. B. The principles of path. histology. S. 615. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London (1920).

29. Meyer in Kraus-Brugsch. Spez. Path. u. Therapie inn. Krankheiten. Bd. 2, Teil 1, S. 342 (1919).

30. Müller G. Beiträge zur Kenntnis der Histologie d. acut. Milzschwellung. Diss. Freiburg (1890).

31. Oertel. Die Pathogen. d. epid. Diphtherie. München (1887).
— in Ziemssens Hdb. d. spez. Path. u. Therapie. Bd. 2, Teil 1, S. 619.
32. Oheim L. Herzmuskelveränderungen bei Diphtherie, ihre zeitliche Aufeinanderfolge und topograph. Verteilung. Beitr. path. Anat. Bd. 100, S. 195 (1938).
33. Poscharisky J. F. Zur Frage d. Fettgehaltes d. Milz. Beitr. path. Anat. Bd. 54, S. 369 (1912).
34. Schick. Diphtherie in Hdb. d. Kinderheilkunde. Herausg. v. v. Pfaundler und Schlossmann. Bd. 2, 3. Aufl.
35. Schminke. Zur Lehre vom Fettgehalt d. menschl. Milz. Münch. med. Woch. Nr. 28. S. 941 (1915).
36. Sokoloff. Zur Path. d. acut. Milztumors. Virchows Arch. Bd. 66 (1876).
37. Stilling. Über progressive u. regressive Metamorphosen d. Milzfollikel. Virchows Arch. Bd. 103, S. 15 (1886).
38. Thoma. Der norm. Blutstrom u. d. venöse Stauung d. Milz. Virchows Arch. Bd. 249, S. 190 (1924).
39. Waschkewitsch. Über grosszellige Herde in d. Milzfollikeln bei Diphtheritis u. anderen Affektionen. Virchows Arch. Bd. 159, S. 137 (1900).

## Lebenslauf.

Ich wurde am 28. Juli 1914 als Sohn des Dipl. Ing. Wilhelm Klöne und seiner Ehefrau, geb. Dorndorf, in Dortmund geboren. Nach neunjährigem Besuch der Oberrealschule am Hansaring in Köln machte ich an dieser Anstalt Ostern 1933 mein Abitur. Ich studierte dann zwei Semester in Bonn, darauf in Rostock, wo ich am 9. 4. 1936 meine ärztliche Vorprüfung bestand. Vom siebenten bis zehnten Semester studierte ich in Hamburg und bestand dort am 31. März 1939 mein medizinisches Staatsexamen.

Diese Abhandlung habe ich im Herbst 1939 abgeschlossen.